Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Vergleichende Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei Coronar-Gesunden und Coronar-Kranken unter standardisierter Ergometerbelastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Falkultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reinhard Müller-Leimbach
aus Elmshorn

Würzburg, den 23.2.1981

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Vergleichende Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion bei Coronar-Gesunden und Coronar-Kranken unter standardisierter Ergometerbelastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Falkultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Reinhard Müller-Leimbach
aus Elmshorn

Würzburg, den 23.2.1981

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. H. Zöller

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Franke

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 11.6.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II.	METHODIK	3
	a) Untersuchte Patientengruppen	3
	b) Ergometrie	4
	c) Blutentnahme	6
	d) Das thrombozytäre System	6
	e) Bestimmungsmethoden	12
	1) Thrombozytenzahl	12
	2) Adhäsivität	13
	3) Aggregation	14
	4) Ausbreitung	15
	5) Thrombelastographie (TEG)	16
	6) Statistische Auswertung	17
III.	ERGEBNISSE	17
	1) Thrombozytenzahl	17
	2) Adhäsivität	18
	3) Aggregation	2o
	4) Ausbreitung	22
	5) Thrombelastographie (TEG)	24
IV.	DISKUSSION	26
V.	ZUSAMMENFASSUNG	34
VI.	TABELLEN	35
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0062

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Arteriosklerose und andere degenerative Gefäßleiden werden zu den Erkrankungen gerechnet, die im weitesten Sinne von Umweltfaktoren und Lebensweise abhängig sind. Innerhalb der Arteriosklerose kommt der Coronarsklerose bzw. der coronaren Herzkrankheit besondere Bedeutung zu.

Immerhin erlagen nach einer Untersuchung des Statistischen Bundesamtes 1972 67.494 männliche und 5o.175 weibliche Patienten dieser Erkrankung (Mörl, 54). Andere Autoren lasten bis zu zwei Drittel der Todesfälle der coronaren Herzkrankheit oder dem Herzinfarkt an (Leutner, 45). Auch fällt auf, daß die Zahl weiblicher Patienten an coronarer Herzkrankheit vor der Menopause im Steigen begriffen ist (Schettler, nach Mörl, 54).

Hinsichtlich der Risikofaktoren der Arteriosklerose unterscheidet Schettler Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung. Insbesondere kommen der Hypertonie, Hyperlipoproteinämie und dem Zigarettenrauchen (Risikofaktoren erster Ordnung) größere Bedeutung zu. Zu den Risikofaktoren zweiter Ordnung rechnen Diabetes mellitus, Gicht, Adipositas, Bewegungsmangel und milieubedingte Faktoren (Englhardt, 2o; Schettler, nach Stauch, 82).

Hinsichtlich der Pathogenese der Arteriosklerose spannt sich der Bogen von der Virchow'schen Theorie der entzündlichen Bindegewebsreaktion über die Aschoff'sche Auffassung degenerativer Vorgänge bis hin zu der Ansicht, daß die Arteriosklerose tumorösen Charakters sei (Benditt, 6). Die Komplikation des Herzinfarktes bildet häufig den Abschluß im Krankheitsverlauf der Coronarsklerose. Inwieweit die Vorstellung einer Thrombose, entstanden auf einem athero-

matösen Beet, oder aber eine Blutung in eine solche atheromatöse Wandveränderung der Pathogenese des Herzinfarktes am ehesten gerecht wird, sei dahingestellt (Ross, nach Harrison, 72).

Neuere Untersuchungen messen den Plättchen-Aggregationen, die im Bereich einer nicht verschließenden Stenose entstehen und von dort in die zugehörige terminale Strombahn embolisieren, für die Entstehung des Infarktes größere Bedeutung zu (Sandritter, 74).

In der vorliegenden Arbeit wird dem Verhalten der Thrombozyten bei Coronarkranken unter dosierter Belastung nachgegangen. Dabei soll geprüft werden, ob das Verhalten von Thrombozyten in verschiedenen, nachstehend beschriebenen Funktionstests bei Coronargesunden und Coronarkranken unterschiedlich ist.

Zur Thrombozyten-Aggregation und Thrombozyten-Ausbreitung bei Arteriosklerosekranken sowie bei Herzkranken (u. a. auch Vitien) liegen verschiedene Arbeiten vor (Breddin, 1o; Haerem, 25, 26; Martin und Kokossulis, 47; Marx, 48; Mehta und Mehta, 53; Oversohl und So, 63; Oversohl et al., 64; Scheele et al., 76). Des weiteren wurde über einzelne Gerinnungsmeßgrößen bei Coronarkranken unter standardisierter Ergometerbelastung berichtet (Zöller et al., 91).

Im Zusammenhang mit den vorliegenden Untersuchungen kommt der bereits 1842 von Rokitansky (7o) vertretenen Ansicht, daß die Arteriosklerose über den Weg der Fibrineinlagerung in die Gefäße thrombogenen Ursprungs sei, besonderes Interesse zu. 1943 wurden diese Überlegungen von Albertini aufgegriffen und von Pickering erweitert (Albertini, 1; Pickering, 66). Nach dessen Ansicht kommt es nicht nur zur

Einlagerung von Fibrin, sondern zur Entstehung von Thrombozyten- und Fibrinthromben. Aus der zweiten Hälfte der 4oer Jahre datieren mehrere Arbeiten von Duguid (18, 19), in denen die Bedeutung kleiner Thromben für die Pathogenese der Arteriosklerose diskutiert wird. Hauss und Mitarbeiter (29) betrachten die Störung des Mesenchymstoffwechsels in der Arterienwand als initialen pathologischen Vorgang bei der Entstehung der Arteriosklerose. Die unspezifische Mesenchymreaktion sei die Voraussetzung für Cholesterin-, Fett-, Kalk- und Thrombus-Ablagerung, die in späteren Stadien als sekundäre pathologische Veränderungen beobachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit werden Thrombozyten-Adhäsivität, Aggregation, Ausbreitung sowie das Thrombelastogramm nach Hartert als Untersuchungsmethoden im Vergleich von Coronargesunden und Coronarkranken analysiert.

II. METHODIK

a) Untersuchte Patientengruppen

Die in vorliegender Arbeit untersuchten Patientengruppen stammen im wesentlichen aus der Ambulanz, zum kleineren Teil aus dem stationären Bereich der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg. Die Gruppeneinteilung stützt sich auf klinische Befunde und die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen.

Erste Gruppe: 22 coronargesunde Männer ohne Risikofaktoren für eine coronare Herzkrankheit (Anm.: Bei einem Patienten fand sich ein erhöhter Cholesterinwert von 34omg/1ooml, Normgrenze

bei 3oomg/1ooml), mittleres Alter: 46 ± 6 Jahre (x ± s)

Zweite Gruppe: 11 Männer mit Verdacht einer Coronarinsuffizienz, entsprechend dem ergometrischen Befund, mittleres Alter: 54 ± 5 Jahre (x ± s)

Dritte Gruppe: 17 Männer mit Ruhe- oder Belastungscoronarinsuffizienz, entsprechend dem ergometrischen Befund, mittleres Alter: 55 ± 7 Jahre (x ± s)

Die Probandengruppen zwei und drei wiesen vielfältige vaskuläre Risikofaktoren auf.

b) Ergometrie

Zahlreiche Untersuchungen befassen sich mit der Wertigkeit des Belastungs-EKG für die Diagnose der Coronarinsuffizienz (Kaltenbach, 37; Kaltenbach und Klepzig, 38; Klepzig und Kaltenbach, 43; Martin und McConahey, 46). Bei exakter Durchführung einer Belastungsuntersuchung, insbesondere bei Ausbelastung, findet sich ein hoher Korrelationsgrad zur Referenzmethode der Coronarographie. Es werden positiv übereinstimmende Befunde von Belastungs-EKG und Coronarographie bis zu 84 % angegeben (Niederer et al., 59). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, daß der Grad der Übereinstimmung in hohem Maße von der Zahl der erkrankten Coronargefäße abhängig ist. So finden sich etwa 4o % Übereinstimmung bei Ein-Gefäßerkrankungen, bei Zwei-Gefäßerkrankungen 66 % und bei Drei-Gefäßerkrankungen 76 % Übereinstimmung (Bartel et al., 4). Roskamm und Samek (71) geben ähnliche Zahlen an.

Zur standardisierten Belastung wurde ein elektrisch gebremstes Fahrrad-Ergometer der Firma Siemens benutzt. Die Untersuchungen wurden im Liegen über jeweils 6 Minuten durchgeführt. Die Leistung wurde in einminütigen Abständen über insgesamt 6 Minuten um 3o bzw. 2o Watt so gesteigert, daß eine auf das Alter und Geschlecht bezogene submaximale Ausbelastungsfrequenz erreicht wurde. Sollwerte und im Belastungsversuch erreichte Pulsfrequenzen sind für die einzelnen Untersuchungsgruppen in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1

	Erreichte Pulsfrequenz	Sollwert
Gruppe I	137 ± 18/min	141/min
Gruppe II	127 ± 23/min	121/min
Gruppe III	119 ± 25/min	121/min

Tabelle 1: Maximal erreichte Pulsfrequenz und Sollwerte

Die Registrierung wurde mittels Sechs-Kanalschreiber der Firma Siemens (Cardiorex) vorgenommen unter Berücksichtigung der Ableitungen I, II, III, V_2, V_4 und V_6. Registriert wurde vor Beginn der Belastung sowie in jeweils einminütigem Abstand während der Belastung entsprechend der Leistungssteigerung, sogleich nach Belastung und 1,2 und 3 Minuten nach Belastungsende. Simultan wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen. In Gruppe I wurde durchschnittlich bis 16o, in Gruppe II bis 12o und in Gruppe III bis 1oo Watt belastet.

c) Blutentnahme

Das Blut wurde den Probanden direkt vor und in der dritten Minute nach Belastungsende entnommen. Die Ergometeruntersuchungen wurden des Vormittags zwischen 10^{30} und 11^{00} Uhr durchgeführt, wobei die Patienten bis zur Untersuchung nüchtern bleiben mußten. Sämtliche Medikamente wurden am Tage vor der Untersuchung abgesetzt. Durch Punktion der Vena cubitalis wurden jeweils 30 ml Zitratblut gewonnen (9 Teile Blut und 1 Teil o,1molare Natriumzitratpufferlösung).
Das Blut wurde in silikonisierten Röhrchen der Spontan-Sedimentation überlassen bzw. erforderlichenfalls bei 500 - 700 Umdrehungen/min so abzentrifugiert, daß die Thrombozytenintegrität gewahrt blieb. Zusätzlich wurde Venenblut in einem Natruium-EDTA-Röhrchen sowie einem Auto-Analyzer-Zentrifugenröhrchen aufgefangen.

d) Das thrombozytäre System

Die Thrombozyten greifen auf zwei verschiedenen Wegen in die Blutgerinnung ein. Zum einen entsteht aus ihnen ein erster, den Gefäßdefekt verschließender Pfropf, zum anderen werden im Zuge der Blutgerinnung mehrere in das plasmatische Gerinnungssystem eingreifende Plättchen-Faktoren freigesetzt. Die Thrombozyten entstehen aus den Megakaryozyten, die als Zellen des hämatopoietischen Systems aus der sogenannten gemeinsamen Knochenmarkstammzelle hervorgehen. Die Lebensdauer der Thrombozyten in der Peripherie beträgt etwa 7 - 10 Tage. Ungefähr 20 - 30 % der Thrombozytenmasse werden in der Milz gespeichert, wobei über die Bedeutung des Milzblutes keine endgültige Klarheit besteht. Sicher scheint zu sein, daß die Zahl der Plättchen in der Peripherie regulativen

Vorgängen mit Wirkung auf das Knochenmark unterliegt, wobei eine negative Rückkoppelung diskutiert wird. Humoraler Regulationsfaktor ist ein wenig definiertes Thrombopoetin, das nicht nur in der Niere gebildet wird, wie die gut erhaltene Thrombozytenproduktion bei nephrektomierten Menschen zeigt (Aster, 3).

Normale zirkulierende Thrombozyten haben einen Durchmesser von 1,5 - 5 µm bei einem durchschnittlichen Volumen von 7,1 - 7,5 μm^3. Entsprechend ihres Funktionszustandes unterliegen die Thrombozyten charakteristischen Formveränderungen; dabei entstehen z. B. anläßlich einer Gefäßverletzung fadenförmige Fortsätze (Pseudopodien) oder aber bei Kontakt mit einer geeigneten Oberfläche ausgebreitete Formen, denen die Degranulierung und Aggregation folgt.

Die Zellmembran der Thrombozyten unterscheidet sich prinzipiell nicht von anderen Zellmembranen. In der Lipidschicht der Membranen ist ein wesentlicher Teil der thromboplastischen Aktivität lokalisiert, auf der Außenseite der Membranen befindet sich ein aus Eiweißkomplexen und sauren Mucopolysacchariden bestehende amorphe Schicht von etwa 1o - 2o mm Dicke. Hier sind wahrscheinlich die Antigene des HLA-Systems sowie verschiedene, für Thrombozyten spezifische Antigene lokalisiert. Als für die Funktion wichtigen Anteil enthält die Plättchenmembran eine Adenosintriphosphatase, welche dem für die Retraktion verantwortlichen kontraktilen Plättchenprotein, dem Thrombosthenin, entspricht. Mit dem Begriff Granulomer wird die Gesamtheit der granulären Strukturen des Thrombozyten beschrieben.

Die Trockenmasse der Thrombozyten besteht zu etwa 6o % aus Eiweiß, 2o % der Trockenmasse entfallen auf Lipide, daneben

finden sich eine Reihe vaso-aktiver biogener Amine wie Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, ferner Elektrolyte, Folsäure, Vitamin B_{12} und Ascorbinsäure. Die Blutplättchen verfügen über die kompletten Stoffwechselketten der Glycolyse, des Pentosephosphat-Shunts, des Tricarbonsäurezyklus sowie der Atmungskettenphosphorylierung. Der Energiegewinnung dienen vor allem Glycogen und Glucose.

Für die Funktion im Rahmen der Blutstillung und der normalen Gefäßwand scheint dem Prostaglandin-Thromboxansystem Bedeutung zuzukommen (Kleihauer, 42). Erster Schritt der Thrombozytenfunktion bei der Hämostase ist Adhäsion und Formwandel der Plättchen, gefolgt von der Aggregation. Wesentliches Ereignis dabei ist die Sekretion von Substanzen aus den Thrombozyten, die für die Induktion einzelner Phasen der Thrombozytenfunktion verantwortlich sind.

Mit Adhäsivität bezeichnet man die Fähigkeit der Thrombozyten, klebrig zu werden und an Oberflächen zu haften, was eine Voraussetzung für die Mitwirkung der Thrombozyten bei der Erhaltung der Gefäßwand-Integrität und den zellulären Vorgängen der Hämostase darstellt. Zur Adhäsion von Thrombozyten kommt es erst nach Verletzung der Gefäßendothelien. Es werden spezifische Haftstellen im Subendothel und entsprechende Membranstrukturen bei den Thrombozyten postuliert. Als Formwandel der Thrombozyten (Shape-Change) bezeichnet man charakteristische Veränderungen in vitro nach Zusatz von ADP zu plättchenreichem Plasma. Dabei kommt es zum Übergang der Plättchen aus ihrer ursprünglichen Scheibenform in mehr runde Gebilde mit Entwicklung von Pseudopodien (Kleihauer, 42).

Bei der Aggregation haften die Thrombozyten aneinander und bilden reversible oder irreversible Aggregate. Wichtige

Substanz zur Auslösung der Plättchen-Aggregation ist Adenosindiphosphat, das nur in Gegenwart von bivalenten Kationen, vor allem Calcium, wirksam ist. In vitro läuft die Aggregation phasenhaft ab, wobei in einer ersten Phase reversible und in einer zweiten Phase irreversible Aggregate entstehen. Immer ist zum Ablauf der Aggregationsvorgänge ADP erforderlich.

Unter Ausbreitung versteht man das flächenhafte Ausbreiten von Plättchen bei Kontakt mit geeigneten Oberflächen (z.B. Silikon-Plastikkunststoffen). Bei diesem Vorgang können die Thrombozyten ein mehrfaches ihrer Normalfläche erreichen, wobei sich etwa 75 % der Thrombozyten ausbreiten können. Der Ausbreitungsvorgang als solcher ist ein energiefordernder Prozeß, der einen intakten Plättchenstoffwechsel erfordert (Kleihauer, 42).

Auf die komplexen Freisetzungsreaktionen während der ersten Phase der Aggregation soll nicht im einzelnen eingegangen werden. Immer entleert sich aus den Speichern der sehr dichten Granula Serotonin, ATP und ADP, wobei letzteres für das Fortschreiten der Aggregation unerläßlich ist (Zucker, 93). Von den gerinnungsaktiven Komponenten des Thrombozyten sei der Plättchenfaktor 3 besonders erwähnt.

Die Gerinnselretraktion ist an das Vorhandensein funktionell intakter Thrombozyten gebunden und mit einem hohen Aufwand von Energie verknüpft. Bei der Retraktion zieht sich das Gerinnsel nach allen Seiten zusammen und Serum wird ausgepreßt. Bei diesem Vorgang kommt dem Thrombosthenin als kontraktilem Protein große Bedeutung zu. Es ist wie die übrigen Actomyosine des Organismus eine durch Calcium- und Magnesium-Ionen aktivierbare Adenosintriphosphatase, die durch ATP-Spaltung die für die Kontraktion benötigte Energie

gewinnt. So unterbleibt beispielsweise eine Retraktion der Thrombozyten bei einem Absinken ihres ATP-Gehaltes unter 5o %. Der Vorgang der Retraktion dauert etwa 2 - 3 Stunden (Begemann, 5; Kleihauer, 42; Williams et al., 88). Die physiologischen Thrombozytenfunktionen sind in nachstehender Tabelle (nach Hiemeyer et al., 31) übersichtlich zusammengefaßt.

Tabelle 2

Die physiologische Thrombozytenfunktion (nach Hiemeyer et al., 31)

siehe Seite 11

Tabelle 2

Die physiologische Thrombozytenfunktion (nach Hiemeyer et al., 31)

---

1) "Endothelschutzfunktion", d. h. Mitwirkung bei Aufrechterhaltung der normalen Gefäßintegrität

2) Wandadhäsion im Bereich einer Verletzung der Gefäßwandintegrität

3) Bildung des "hämostatischen Plättchenpfropfes" durch Thrombozytenaggregation

4) Mitwirkung im Intrinsic-System der plasmatischen Gerinnung durch Freisetzung von Phospholipiden (Plättchenfaktor 3); Beteiligung an der humoralen Phase der Vasokonstriktion

5) Gerinnselretraktion

6) Transportfunktion

7) Phagozytoseeigenschaften; Zugehörigkeit zum retikuloendothelialen System.

e) Bestimmungsmethoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

1) Thrombozytenzahl
2) Adhäsivität
3) Aggregation
4) Ausbreitung
5) Thrombelastographie (TEG)

1) Thrombozytenzahl

Die Thrombozyten wurden im Thrombo-Counter der Firma Coulter aus Natrium-EDTA-Blut bestimmt. Es wurden kommerziell erhältliche Plastikröhrchen, deren Innenfläche mit Natrium-EDTA besprüht war, verwandt.

Zur Kontrolle wurden Parallelbestimmungen nach Brecher und Cronkite (7) und Feissly (21) durchgeführt. Dabei wurde folgendermaßen verfahren:

In eine Mischpipette für weiße Blutkörperchen wurde bis zur Marke o,5 Procainhydrochlorid aufgezogen, anschließend bis zur Marke 1,o das zu untersuchende Plasma, danach bis zur Marke 11,o wieder Procainhydrochlorid (Procainhydrochlorid 2,43 g, Natriumchlorid o,2 g, Aqua dest. ad 1oo,o). Nach sorgfältigem Mischen wurde eine Zählkammer nach Bürker gefüllt, danach diese 2o - 3o min. in einer feuchten Kammer zwecks Sedimentation stehengelassen und im Anschluß 5 Quadrate à 1/25 mm^2 im Phasenkontrast-Mikroskop ausgezählt (Multiplikationsfaktor 2ooo).

2) Adhäsivität

Die Bestimmung des Adhäsivitäts-Index wurde mit der Methode von Breddin (8,9) durchgeführt. Zu diesem Zweck wird eine dreifach silikonisierte Bürker-Zählkammer mit einem Tropfen spontansedimentiertem Zitratplasma (3o - 6o min. nach Entnahme, in seltenen Fällen wurde bei 5oo - 7oo U/min. vorsichtig zentrifugiert) beschickt und die Kammer für 1o min. mit einem Deckglas bedeckt. Danach werden die nicht-adhärenten Thrombozyten durch 1omaliges Tauchen in ein Natriumchlorid-Zitrat-Gemisch (3,8 %ige Natriumzitratlösung - physiologische Kochsalzlösung 1 : 9) abgespült. Im nächsten Arbeitsgang wird die Kammer für 5 min. in eine 4o %ige Formollösung zur Fixation der Thrombozyten gelegt, sodann mit Aqua dest. vorsichtig abgespült und luftgetrocknet. Nach Auszählen von fünf großen Quadraten und Multiplikation mit 2ooo erhält man die Zahl der anhaftenden Thrombozyten pro mm^2. Der Adhäsivitäts-Index (A.I.) berechnet sich dann aus nachstehender Formel:

$$A.I. = \frac{\text{Zahl der Thrombozyten / } mm^2 \text{ x 1oo}}{\text{Zahl der Thrombozyten / } mm^3 \text{ Plasma}}$$

Die Thrombozyten / mm^3 Plasma werden aus derselben Plasmaprobe nach der Methode von Brecher und Cronkite (7) und Feissly (21) bestimmt. Normalwerte des Adhäsivitäts-Index nach Breddin (9) : 1,24 (arithmetrisches Mittel) mit einer Schwankungsbreite von o,57 - 2,7.

3) Aggregation

Zur Bestimmung der Aggregation wurde der Plättchen-Aggregationstest (PAT 1) nach Breddin (8) zur Anwendung gebracht. 1,5 ml spontansedimentiertes Zitratplasma werden in einem silikonisierten 2o ml-Kölbchen 1o min lang im Wasserbad bei 37° C und 2o U/min rotiert. o,5 ml des zu behandelnden Plasmas werden mit 3,5 ml Natriumchlorid-Zitratmischung verdünnt (3,8 %ige Natriumzitratlösung - physiologische Kochsalzlösung 1 : 9). Je 2 ml dieser Suspension werden auf zwei dreifach silikonisierte Glasobjektträger geschichtet. Zum Vergleich wird mit o,5 ml nicht-rotiertem Plasma in gleicher Weise verfahren. Nach 3o min. werden die Präparate in der Natriumchlorid-Zitratmischung zur Spülung geschwenkt, anschließend für 5 min. in 4o %igem Formol fixiert, unter fließendem Leitungswasser vorsichtig abgespült, um dann in N/1o $KMnO_4$- Lösung 5 min. lang oxydiert zu werden. Vor und nach dem einstündigen Färben in 1 : 5 verdünnter Giemsa-Lösung (pH 5 - 6) werden die Präparate jeweils vorsichtig mit Leitungswasser gespült.

Bei 12o- bis 48ofacher Vergrößerung wurden die Präparate entsprechend der Einteilung nach Breddin (8) in fünf Stufen ausgewertet:

Stufe 1: Aggregate sind selten.
Stufe 2: Einige reversible, kaum irreversible Aggregate.
Stufe 3: Zahlreiche reversible und irreversible Aggregate, die Zahl der einzeln liegenden Plättchen ist deutlich vermindert.
Stufe 4: Die Mehrzahl der Plättchen ist irreversibel aggregiert.
Stufe 5: Alle oder fast alle Plättchen sind irreversibel aggregiert.

Als normal gelten nach Breddin die Stufen 1 und 2.

4) Ausbreitung

Zur Beurteilung der Thrombozytenausbreitung wurde nachstehende Arbeitsvorschrift von Breddin (8, 11) benutzt:

o,4 ml spontansedimentiertes Zitratplasma werden mit einer Natriumchlorid-Natriumzitratlösung 1 : 9 verdünnt (9 Teile physiologische Kochsalzlösung, 1 Teil 3,8 %ige Natriumzitratlösung). Zwei dreifach silikonisierte Glasobjektträger werden mit je 2 ml der beschriebenen Plasmaverdünnung überschichtet. Zur Spülung werden diese Präparate nach 3o min. in der Natriumchlorid-Zitratmischung geschwenkt und darauf 5 min. in 4o %igem Formol fixiert. Unter fließendem Leitungswasser wird vorsichtig gespült und anschließend in N/1o $KMnO_4$ - Lösung über 5 min. oxydiert. In 1 : 5 verdünnter Giemsa-Lösung wird nach vorherigem vorsichtigen Spülen mit Leitungswasser 6o min. gefärbt. Darauf abschließende vorsichtige Spülung mit Leitungswasser. Unter Öl-Immersion werden die Präparate bei 12oofacher Vergrößerung dann ausgewertet. Dabei sind pro Patient 1ooo Thrombozyten den sechs verschiedenen Ausbreitungsformen zuzuordnen. In Klammern werden die Normalwerte nach Breddin (8) angegeben:

Riesenformen und große Ausbreitungsformen	(35,9 $\pm$ 2o,6)
Kleine Ausbreitungsformen	(551,7 $\pm$ 113,6)
Übergangsformen	(191,6 $\pm$ 72,1)
Spinnenformen und Rundformen	(221,9 $\pm$ 92,4)

5) Thrombelastographie (TEG)

Es wurde in der Methode nach Hartert (27, 28) mit dem Thrombelastographen der Firma Hellige gearbeitet (Betriebsanleitung BA/TEG 1o4o22/6711/DAO, 2). Unter gleichzeitiger Zeitnahme werden dabei o,6 ml Zitratblut mit o,4 ml einer o,o2 M Calciumchloridlösung in einem silikonisierten Glasröhrchen bzw. Plastikröhrchen recalzifiziert und davon o,35 ml in eine auf 37° C vorgeheizte V_2A-Stahlküvette eingefüllt. Nach Eintauchen eines torsionselastisch aufgehängten Stahlstempels von oben wird das recalzifizierte Blut mit Paraffin-Öl überschichtet. Von Beginn der Zeitnahme dürfen nicht mehr als 6o sec. verstrichen sein. Von einem Synchronmotor angetrieben, bewegt sich die Küvette dauernd um ihre Längsachse. Solange das Blut nicht geronnen ist, wird der eingetauchte Stempel nicht mitgenommen. Mit einsetzender Gerinnung wird der Stempel in zunehmendem Maße mitbewegt. Über eine Spiegeleinrichtung wird dann diese Stempelbewegung auf ein Photokymographion übertragen und nach dessen Entwicklung als typischer Kurvenverlauf sichtbar.
Bei der Auswertung des Thrombelastogramms werden folgende Kriterien berücksichtigt:

Die Reaktionszeit r ist die Zeit, die bis zum Ausschlag von 1 mm verstreicht, unter Einbeziehung der Einfüllzeit (6o sec).

Gerinnselbildungszeit k ist die Zeit vom Ende der Reaktionszeit bis zum Ausschlag von 2o mm.

Das maximale Schermodul m_e errechnet sich nach der Formel: 1ooa/1oo-a aus der maximalen Amplitude m_a (nach Hartert, 28; Deutsch-Geyer, 16).

6) Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sämtlicher Ergebnisse erfolgte im Rechenzentrum der Universität Würzburg mittels Lochkartensystem. Dabei wurde nach dem Student-t-Test (17) und zusätzlich dem U-Test verfahren, wobei die Mittelwerte der Ergebnisse jeder einzelnen Gruppe sowie der Gruppen untereinander vor und nach ergometrischer Belastung verglichen wurden. Als signifikant gelten die Differenzen, für die $P < 0{,}05$ ist.

III. ERGEBNISSE

1) Thrombozytenzahl

Während sich innerhalb der drei Gruppen bei den Thrombozytenzahlen vor und nach Belastung keine signifikanten Unterschiede ergaben, erwies sich die Thrombozytenzahl vor Belastung in der Gruppe III mit 250.000 $\pm$ 41.900 ($x \pm s$) signifikant niedriger ($P < 0{,}05$) als in der Gruppe II mit 303.100 $\pm$ 94.200 ($x \pm s$). Für die zahlenmäßig höhere Thrombozytenzahl der Gruppe II vor Belastung gegenüber der Gruppe I ergab sich keine Signifikanz.

Tabelle 3
Thrombozytenzahlen ($x \pm s$)

	vor Belastung	nach Belastung
Gruppe I	255.500 $\pm$ 70.900	267.100 $\pm$ 61.300
Gruppe II	303.100 $\pm$ 94.200*	303.600 $\pm$ 94.600
Gruppe III	250.600 $\pm$ 41.900*	264.800 $\pm$ 46.600

* signifikant ($P < 0{,}05$)

2) Adhäsivität

Innerhalb der untersuchten Gruppen waren vor und nach Belastung keine signifikanten Unterschiede des Adhäsivitäts-Index nachzuweisen. Bei Betrachtung der Mittelwerte findet sich jedoch eine Tendenz zu niedrigerem Adhäsivitäts-Index nach Belastung. Der von Breddin (9) angegebene Normalbereich von o,57 bis 2,7, in einer späteren Veröffentlichung (8) von o,7 bis 1,4, wurde bei einigen Patienten deutlich unter- bzw. überschritten (siehe Tabellen 7 - 9). Die niedrigeren Adhäsivitätsindices der Gruppe II vor und nach Belastung sind aber im Vergleich zu den Gruppen I und II nicht signifikant.

Abbildung 1

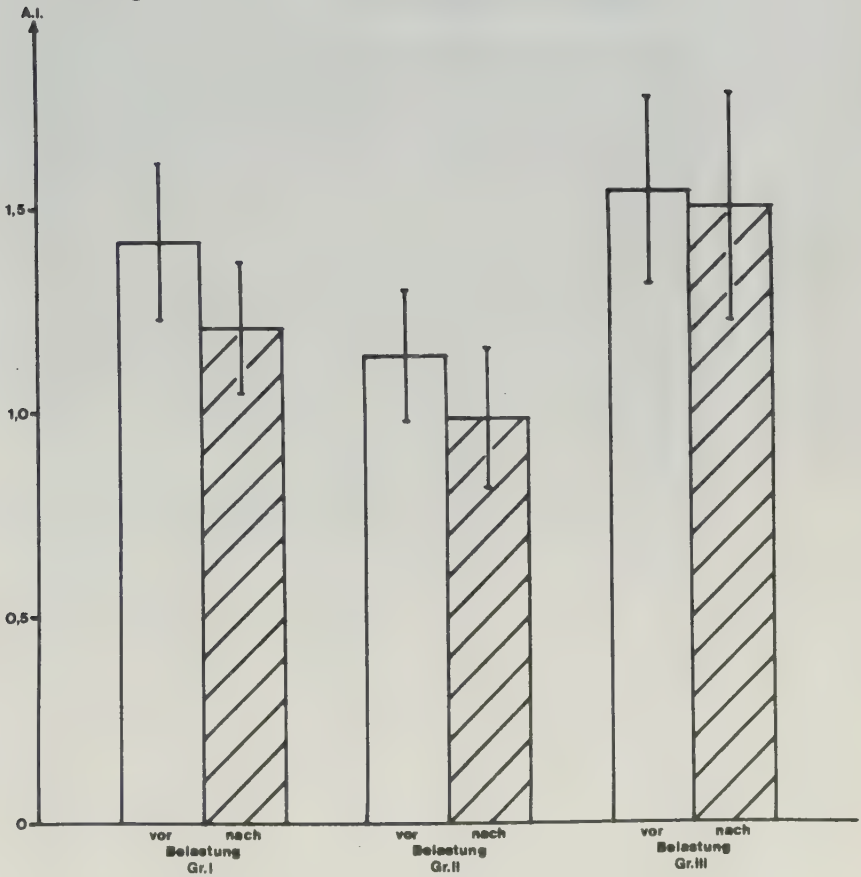

Abb. 1: Adhäsivitätsindex (A.I.) vor und nach Belastung in der Gruppe I (Coronargesunde), der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) und Gruppe III (ergometrisch nachgewiesene Coronarinsuffizienz) ($x \pm s$)

3) Thrombozytenaggregation

Die Thrombozytenaggregation wurde in den drei Gruppen sowohl vor als auch nach Rotation untersucht. Für das Kollektiv vor Rotation fanden sich hinsichtlich der Aggregation für die Gruppe I und II ein signifikanter Unterschied der Plättchenaggregation vor Belastung, welche bei Gruppe II höher lag. Für die Gruppe II war eine signifikante Steigerung der Aggregation nach Belastung im Vergleich zu Gruppe III nachzuweisen.
Des weiteren fand sich eine Tendenz zu gesteigerter Plättchenaggregation nach Belastung in allen drei Gruppen. Die Ergebnisse nach Rotation lagen in allen drei höher als vor Rotation, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.
Ebenso ergab sich kein signifikanter Unterschied für die einzelnen Gruppen vor und nach Belastung nach Rotation des Plasmas.

	Plättchen-Aggregation					
	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	v	n	v	n	v	n
nicht rotiert	2,o*1 ± o,6	2,2 ± o,6	2,5*1 ± o,7	2,7*2 ± o,7	1,8 ± o,5	1,9*2 ± o,5
rotiert	2,2 ± o,5	2,2 ± o,6	2,5 ± o,7	2,6 ± o,7	2,o ± o,5	2,3 ± o,7

*1,2 P < o,o5

v = vor Belastung, n = nach Belastung

Tabelle 4: Ergebnisse der Plättchen-Aggregation (Mittelwerte mit Standardabweichung) der Gruppe I (Coronargesunde), der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) und Gruppe III (ergometrisch nachgewiesene Coronarinsuffizienz).

4) Thrombozytenausbreitung

Bei der Untersuchung der Plättchenausbreitung konnte sowohl innerhalb der einzelnen Gruppen vor und nach Belastung als auch im Vergleich der Gruppen miteinander vor und nach Belastung kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Des weiteren läßt sich im Vergleich der Gruppen miteinander keine einheitliche Tendenz im Verhalten der Plättchen-Ausbreitung vor und nach Belastung erkennen; dies gilt auch für die einzelnen Ausbreitungsformen. Die Zahlen der gefundenen Ausbreitungsformen stimmen recht gut mit den Normalwerten von Breddin (8) überein, wobei allerdings eine angedeutete "Rechtsverschiebung" zu den Spinnen- und Rundformen auffällt.

		Plättchen-Aggregation					
	Normal-werte (Breddin)	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
		v	n	v	n	v	n
Riesenformen u. gr.Ausbr.-form.	35,9o ± 2o,6o%o	7,4o ± 29,88%o	2,2o ± 3,83%o	o,73 ± 1,35%o	4,55 ± 9,34%o	1,o6 ± 2,56%o	6,o ± 15,5%o
kleine Ausbr.-formen	551,7o ±113,6o%o	569,7o ± 1oo,2o%o	554,9o ±127,8o%o	6o8,oo ±1o9,5o%o	597,4o ±113,6o%o	6o2,2o ± 86,8o%o	583,2 ± 96,1%o
Übergangs-formen	191,6o ± 72,1o%o	147,4o ± 4o,2o%o	156,8o ± 63,6o%o	161,2o ± 99,7o%o	145,4o ± 63,4o%o	126,7o ± 39,6o%o	152,1 ± 47,8%o
Spinnen- und Rundformen	221,9o ± 92,4o%o	28o,6o ± 68,96%o	285,3o ± 82,6o%o	23o,oo ±1o1,4o%o	252,5o ±12o,8o%o	269,9o ± 7o,4o%o	258,5 ± 99,6%o

v = vor Belastung, n = nach Belastung

Tabelle 5: Ergebnisse der Plättchen-Ausbreitung (Mittelwerte mit Standardabweichung) der Gruppe I (Coronargesunde), der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) und der Gruppe III (ergometrisch nachgewiesene Coronarinsuffizienz)

5) Thrombelastographie

Bei den drei Meßgrößen der Thrombelastographie, nämlich Reaktionsgeschwindigkeit r, Gerinnselbildungszeit k und maximales Schermodul, ergaben sich folgende Befunde:

a) Statistisch signifikante Unterschiede bei den Meßgrößen r und k waren innerhalb der einzelnen Gruppen vor und nach Belastung sowie im Vergleich der Gruppen miteinander vor und nach Belastung nicht nachweisbar.

b) In der Gruppe I war das Schermodul nach Belastung signifikant größer als vor Belastung ($P < 0{,}05$).

c) Innerhalb der Gruppen II und III war das maximale Schermodul vor und nach Belastung nicht signifikant verschieden.

d) Im Vergleich der Gruppe III mit der Gruppe I fand sich eine statistisch signifikante Erhöhung des Schermoduls vor Belastung bei Gruppe III, während im Vergleich mit der Gruppe II ein signifikanter Unterschied nicht erkennbar war.

	Thrombelastographie					
	Gruppe I		Gruppe II		Gruppe III	
	v	n	v	n	v	n
r=Reaktionsgeschwindigkeit	± 6,64 ± o,24 min	± 6,5o ± o,24 min	± 6,6o ± o,3o min	± 6,2o ± o,3o min	± 6,5o ± o,2o min	± 6,5o ± o,3o min
k=Gerinnselbildungszeit	± 12,8o ± 1,78 min	± 9,93 ± o,8o min	± 9,7o ± 1,oo min	± 7,9o ± o,7o min	± 8,3o ± o,6o min	± 8,5o ± o,7o min
m_e=max.Schermodul	± 52,5 ± 3,6o	± 61,4o ± 2,2o	± 59,3o ± 6,2o	± 65,7o ± 3,8o	± 64,5o ± 3,5o	± 64,3o ± 2,7o

*1, 2 $P < o,o5$

v = vor Belastung, n = nach Belastung

Tabelle 6: Ergebnisse der Thrombelastographie ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$) bei Gruppe I (Coronargesunde), bei Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) und Gruppe III (ergometrisch nachgewiesener Coronarinsuffizienz).

IV. DISKUSSION

Der Problematik der Arteriosklerose gilt beachtliches wissenschaftliches Interesse. Besondere Bedeutung kommt im Rahmen der "degenerativen" Gefäßkrankheiten der Coronarsklerose oder coronaren Herzkrankheit (Killip, 41) bzw. der ischämischen Herzerkrankung (Ross, 72) zu.

Auf die einzelnen Theorien der Arteriosklerose wurde in der Einleitung hingewiesen. Zum jetzigen Zeitpunkt läßt sich kaum einer einzelnen Theorie der Vorzug geben. Unzweifelhaft ist die multifaktorielle Genese der Erkrankung, wobei Hyperlipoproteinämie, Hypertonie und Zigarettenrauchen vorrangige Bedeutung zukommt. Bereits jedoch beim letzteren - dem Zigarettenrauchen - finden sich geographische Unterschiede: Killip (41) berichtet, daß Zigarettenrauchen ein Risikofaktor erster Ordnung für die coronare Herzkrankheit in den USA und Großbritannien sei, daß dieser Zusammenhang jedoch für Kontinental-Europa nicht in gleichem Maße nachgewiesen werden konnte.

Als bewiesen kann die Bedeutung der Hyperlipoproteinämie Typ IIb nach Fredrickson für die Coronarsklerose und den Coronartod des jungen Menschen gelten. Die Bedeutung der Hypercholesterinämie für die Entstehung der coronaren Herzkrankheit wurde im Rahmen der Framingham-Studie, der Oslo-Studie wie auch der Resultate des National Pooling Cooperative Project eindrucksvoll nachgewiesen (zitiert nach Englhardt, 2o). Konnte man zur Zeit dieser Studien das Cholesterin noch nicht weiter differenzieren, so steht heute durch die quantitative Lipoproteinelektrophorese eine Methode zur Bestimmung der für die Beurteilung des Arteriosklerose risikos wichtigen Lipoproteinfraktionen zur Verfügung. Elektrophoretisch unterscheidet man hierbei

LDL-Cholesterin (LDL = low density lipoprotein) - dessen atherogene Wirkung als Lieferant des zellulären Cholesterin als gesichert gilt - sowie das wahrscheinlich anti-atherogene HDL-Cholesterin (HDL = high density lipoprotein). Der LDL/HDL-Quotient soll in positiver Korrelation zum kardiovaskulären Risiko stehen. Bei Normwerten von 1,4 (Männer) und 1,3 (Frauen) bedeuten Quotienten über 2,5 bereits ein hohes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (Havel, 3o; Oberdorfer, 6o; Thomas, 84).

Ihren Verlauf nimmt die coronare Herzkrankheit über Jahrzehnte, somit wirken auch die Risikofaktoren unterschiedlicher Ausprägung und Wertigkeit langfristig. Diabetes mellitus, Übergewicht und Eßgewohnheiten sowie psychosoziale Faktoren sind noch nicht in allen pathogenetischen Einzelheiten aufgeklärt.

Über die Bedeutung von alterierter Gefäßinnenwand und Thrombozytenaggregation für das Fortschreiten des degenerativen Gefäßprozesses gibt es entsprechende Vorstellungen (Killip, 41; Mustard et al., 58; Ross, 72; Sandritter und Beneke, 74). Der Herzinfarkt als einschneidendste Komplikation der coronaren Herzkrankheit infolge Thrombosierung eines Coronargefäßes ist umstritten. Zwar fand Sinapius (78) autoptisch eine verschließende Coronarthrombose in knapp 9o % von 2o6 Sektionsfällen nach Myocardinfarkt, andererseits weist Ross (72) jedoch darauf hin, daß der Nachweis eines Thrombus bei Patienten, deren Herzinfarkt von Schock oder manifester Herzinsuffizienz kompliziert war, ungleich häufiger zu führen ist als bei Patienten, die einem plötzlichen Herztod erlagen. Diese Beobachtung gibt zu der Überlegung Anlaß, ob der Thrombus nicht vielmehr Folge des Herzinfarktes ist und weniger dessen Ursache.

Auf diese komplexen Zusammenhänge und zahlreiche noch offene Fragen muß hingewiesen werden, wenn, wie in der vorliegenden Arbeit, einem Teilaspekt der coronaren Herzkrankheit nachgegangen wird.

Des weiteren seien noch einige Bemerkungen zu der Ergometer-Belastung angefügt. Es wurde ein Fahrradergometer benutzt, das von dem Probanden in liegender Position zu betätigen war. Es soll nicht auf die Vor- und Nachteile der einzelnen Körperpositionen und die daraus resultierenden Unterschiede der muskulären Ermüdbarkeit eingegangen werden (Kaltenbach, 36). Zwar wurden die einzelnen Probanden einer standardisierten Belastung unterworfen, das Ausmaß der Belastung wurde jedoch von einer erreichten submaximalen Ausbelastungsfrequenz abhängig gemacht. Diese Belastungsfrequenz ist in erster Linie vom Alter der untersuchten Probanden abhängig. Die den Belastungsversuch limitierende Herzfrequenz wird demzufolge in den einzelnen untersuchten Gruppen verständlicherweise nach verschieden starker Belastung erreicht.

Die Thrombozytenzahlen waren in allen untersuchten Gruppen nach ergometrischer Belastung nicht signifikant höher als vor Belastung.
Verschiedene andere Autoren berichten von zum Teil signifikant höheren Thrombozytenzahlen nach Belastung. Kesseler et al. (4o) belasteten bei ihren Versuchen eine Gruppe junger Menschen über 3o Minuten mittels eines Fahrradergometers. Pfleiderer und Kommerell (65) berichten in einer Arbeit aus dem Jahre 1964 über ansteigende Thrombozytenzahlen unter Belastung sowie über vermehrte Adhäsivität. In der genannten Arbeit wird unter anderem die Adrenalinausschüttung als Ursache hierfür diskutiert.

Andere Autoren berichten über nicht signifikante Änderungen (Sjögren et al., 8o; Steele et al., 83) bzw. über statistisch signifikant gesteigerte Adhäsivität und Neigung zu vermehrter Aggregation allgemein bei degenerativer Gefäßerkrankung (Breddin und Bauke, 1o; Chaudhuri, 14; Horlick, 32; Martin und Kokossulis, 47; McDonald, 49, 5o; McDonald und Edgill, 52; Moore, 55; Murakami et al., 56; Murphy und Mustard, 57; O'Brien et al., 62; Yamazaki et al., 9o). Bei weitgehender Einheitlichkeit dieser Ergebnisse werden diese zumeist mit der pathologisch veränderten Gefäßinnenwand erklärt, auf belastungsabhängige Veränderungen der Thrombozytenadhäsivität wird dabei in diesen letztgenannten Untersuchungen nicht eingegangen. Finkel und Cumming (22) sowie Prentice et al. (69) berichten von einer gesteigerten Adhäsivität nach körperlicher Belastung, während Keeney und Laramie (39) keine signifikanten Änderungen feststellen konnten.

Zur Thrombozytenaggregation finden sich in der Literatur zahlreiche Arbeiten. Die Mehrzahl befaßt sich mit dem Aggregationsverhalten der Thrombozyten bei coronarer Herzkrankheit und beim Herzinfarkt (Ambrose und Aledort, 2; Davies et al., 15; Haerem, 25, 26; Marx, 48; Mehta und Mehta, 53;O'Brien et al., 61, 62; Oversohl und So, 63; Oversohl et al., 64; Prazich et al., 68; Scharrer et al., 75; Tschopp und Zucker, 86). Die Mehrzahl der Autoren findet eine erhöhte Thrombozytenaggregation bei degenerativer Gefäßerkrankung. Als Ursache werden überwiegend erhöhte Katecholaminspiegel sowie Kollageninduktion infolge Endothelläsion, gelegentlich auch mechanische Faktoren diskutiert.

Wenig untersucht ist die Frage, inwieweit Schock bzw. herabgesetzte Zirkulation zur vermehrten Thrombozytenaggregation beim akuten Infarkt beitragen. Haerem (25, 26) hat zwar die Plättchenaggregation und die Bildung muraler

Mikrothromben in den frühen Stadien eines Infarktes sowie bei tödlich verlaufendem Infarkt untersucht, neigt aber eher zu der Ansicht, daß zuerst die Mikrothromben bzw. Thromben entstehen, die dann im zweiten Schritt zum Gefäßverschluß und zur Ischämie führen.

Einem weiteren denkbaren pathophysiologischen Vorgang, nämlich Stase und herabgesetzte Strömungsgeschwindigkeit infolge fehlender "vis a tergo" und daraus resultierender Mikrothromben- bzw. Thrombenbildung, wird im einzelnen nicht eingegangen.

In der vorliegenden Untersuchung lassen sich statistisch höhere Thrombozytenaggregationen in der Gruppe sicher Coronarkranker (Gruppe III) gegenüber der Gruppe Coronargesunder (Gruppe I) nicht nachweisen. Eine erhöhte Plättchenaggregation findet sich aber in der Gruppe der verdächtig Coronarkranken (Gruppe II). Eine Tendenz zu gesteigerter Plättchenaggregation nach dosierter Belastung war in allen drei Gruppen zu beobachten, ohne daß eine statistische Absicherung möglich war.

Diese Ergebnisse stimmen recht gut mit den Untersuchungen von Scheele et al. (76) überein, die eine erhöhte Aggregationstendenz nach Belastung feststellen konnten. Die Autoren weisen des weiteren darauf hin, daß die Neigung zur Thrombozytenaggregation bei einer Gruppe jüngerer Probanden weniger ausgeprägt sei - eine Frage, der in der vorliegenden Arbeit schon aus Gründen der Versuchsanordnung nicht nachgegangen werden konnte.

Über Untersuchungen zur Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten im Zusammenhang mit coronarer Herzkrankheit oder Belastungsuntersuchungen liegt nur die schon oben

zitierte Arbeit von Scheele et al. (76) vor, in der in einer Linksverschiebung der Thrombozyten mit Zunahme ausgebreiteter kleiner Rundformen berichtet wird. Breddin und Bürck (11) berichten über Untersuchungen der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten bei Thrombozytenfunktionsstörungen. In der vorliegenden Arbeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Gruppen und im Vergleich der Gruppen miteinander sichern.

Im Jahre 1973 haben Salky und Dugdale (72) Untersuchungen zur gestörten Plättchenfunktion bei ischämischer Herzkrankheit vorgelegt, die sich auch auf die Methode der Thrombelastographie stützen. Die Autoren fanden bei ihren Kollektiven (es handelte sich immer um Coronarkranke, um Patienten mit akutem myocardialen Infarktgeschehen, um Zustände nach Infarkt und um "andere Herzerkrankungen") mittels der Thrombelastographie keine abnormalen Plättchenfunktionen. Winckelmann et al. (89) konnten hingegen eine Verkürzung der Reaktionszeit r nach Belastung feststellen.

Die eigenen Untersuchungen lassen in der Gruppe der Coronarkranken verglichen mit der Gruppe der Normalpersonen vor Belastung eine signifikant höhere Gerinnselfestigkeit anhand des erhöhten maximalen Schermoduls m_e erkennen. In der Gruppe I (Coronargesunde) ist die Gerinnselfestigkeit nach ergometrischer Belastung signifikant erhöht. Dies trifft für die Gruppen II und III nicht zu. Unsere Ergebnisse stimmen mit den genannten Literaturangaben (Salky und Dugdale, 73; Winckelmann et al., 89) nicht überein.

An demselben Patientenkollektiv wurden von Kloppenburg (44) Gerinnung und Fibrinolyse unter standardisierter Ergometerbelastung untersucht. Als Untersuchungsmethoden kamen inner-

halb des Gerinnungssystems partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit, Thromboplastinzeit, Bestimmung des Fibrinogens und des Antithrombin III zur Anwendung, innerhalb der Fibrinolyse Euglobulinlysezeit, Plasminogen und Antiplasmin. Dabei konnte kein statistisch signifikanter Einfluß körperlicher Belastung auf die Koagulabilität im Sinne einer gesteigerten Gerinnungsneigung nachgewiesen werden. Eine Verkürzung der Euglobulinlysezeit unter ergometrischer Belastung traf für Coronargesunde wie Coronarkranke in gleichem Maße zu. Die Ergebnisse der Kloppenburgschen Untersuchungen wurden 1977 im Rahmen einer Dissertationsschrift (44, 91) vorgelegt.

Eine zusammenfassende Wertung der vorgelegten Versuchsergebnisse ist außerordentlich schwierig. Poliwoda (67) warnt vor Fehlinterpretationen von in vitro durchgeführten Untersuchungen an Thrombozyten. Glousa (24) weist in ihrer Übersichtsarbeit über die Bedeutung der Plättchenfunktionen darauf hin, daß die Literaturangaben zur Thrombozytenfunktion bei verschiedenen Gefäßerkrankungen (ischämischer Herzerkrankung, venöser Thrombose, arterieller Verschlußkrankheit, Zustand nach frischem Infarkt) unterschiedlich und widersprüchlich seien. Salky und Dugdale (73) berichten, daß bei ihrer Untersuchung verschiedener Patientengruppen (akuter Infarkt, Angina pectoris, Brustbeschwerden bei normaler Coronarangiographie, nicht ischämischer Herzerkrankung, normales Vergleichskollektiv) bezüglich Thrombozytenzahl, Thrombozytenaggregation, fibrinolytischer Aktivität und Thrombelastographie bei allen Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten. Lediglich bei einer Gruppe von 5 Probanden, die an ischämischer Herzkrankheit litten, ohne daß coronarangiographisch-morphologische Befunde faßbar waren, zeigte sich die kollagenabhängige Thrombozyten-

aggregation signifikant erhöht. Daraus folgern die Autoren, daß Patienten, die der genannten Gruppe zuzurechnen sind, möglicherweise Nutzen aus der Anwendung aggregationshemmender Medikamente ziehen könnten.

Unsere eigenen Ergebnisse zeigen nicht eindeutig, daß bei Coronarkranken die Aggregationsneigung der Thrombozyten stets erhöht ist, wenngleich sich in der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) eine signifikant erhöhte Aggregation vor Belastung nachweisen ließ.
Unsere Untersuchungen widersprechen nicht der derzeit geübten therapeutischen Praxis, bei degenerativen Gefäßerkrankungen des arteriellen Systems Aggregationshemmer anzuwenden, wie beispielsweise Acetylsalicylsäure, Dipyridamol oder in jüngerer Zeit Sulfinpyrazon (Breddin und Gross, 13; Jacobi, 33, 34; Sherry, 77). Die von Kloppenburg (44) sowie Zöller et al. (91) empfohlene regelmäßige dosierte körperliche Betätigung mit folglicher Aktivierung der Fibrinolyse kann auch aus anderen Gründen empfohlen werden. So führt körperliches Training zur Ökonomisierung der Herztätigkeit mit allen daraus resultierenden Vorteilen für die Coronardurchblutung (Tschirdewahn und Walter, 85). Zum anderen ist körperliche Belastung der wirksamste Reiz zur Kollateralenbildung im arteriellen Gefäßbereich (Julian, 35; Tschirdewahn und Walter, 85). Inwieweit die gelegentlich nachweisbare erhöhte Aggregationsneigung der Thrombozyten nach Belastung für den Patienten von Nachteil ist, muß offen bleiben.

V. ZUSAMMENFASSEUNG

15 Patienten mit nachgewiesener coronarer Herzkrankheit (Gruppe III), 11 Personen mit Verdacht einer Coronarinsuffizienz aufgrund klinischer und ergometrischer Hinweise (Gruppe II) sowie ein Vergleichskollektiv von 22 Normalpersonen (Gruppe I) wurden einer standardisierten, submaximalen Ergometerbelastung unterworfen. Vor und nach Belastung wurden verschiedene Parameter der Thrombozytenfunktion untersucht.

Im einzelnen ergab sich folgendes:

1) Die Belastung hat bei allen drei untersuchten Personengruppen keinen Einfluß auf die Thrombozytenzahlen.
2) Die Adhäsivität der Thrombozyten wurde durch die Belastung bei keiner Probandengruppe signifikant beeinflußt.
3) Die Plättchenaggregation in der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz) lag signifikant ($P < o,o5$) höher als bei Coronargesunden (vor Belastung). Die Aggregation nach Belastung erwies sich in der Gruppe II als signifikant ($P < o,o5$) höher als in Gruppe III.
4) Im Ausbreitungsverhalten der Thrombozyten ließen sich keine signifikanten belastungsabhängige Veränderungen beweisen.
5) Die thrombelastographischen Untersuchungen ergaben eine signifikant erhöhte Gerinnselfestigkeit innerhalb der Gruppe I (Coronargesunde) nach Belastung. Ebenfalls signifikant erhöht ($P < o,o5$) war das maximale Schermodul m_e in der Gruppe der Coronarkranken gegenüber den Normalpersonen vor Belastung.

Die eigenen Ergebnisse wurden mit der einschlägigen Literatur verglichen und diskutiert. Eventuelle therapeutische Nutzanwendungen wurden in Betracht gezogen.

lfd. Nr.	Thrombozytenzahl x 10^3		Adhäsivitätsindex		Plättchen-Aggregation				Thrombelastographie					
					nicht rotiert		rotiert		r		k		m_e	
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n
1	340	260	1,25	0,73	2,70	3,20	3,00	3,60	7,15	6,30	37,45	6,30	27,50	75,00
5	300	345	0,84	0,48	3,00	3,00	2,85	2,90	6,30	7,00	11,30	11,15	44,00	52,00
12	290	290	2,79	1,13	2,65	2,95	2,05	2,15	7,15	6,15	19,30	9,00	35,00	56,00
15	263	263	3,38	0,63	1,60	1,55	1,70	2,40	7,45	4,45	14,30	8,30	59,00	72,00
18	360	410	0,31	0,27	2,40	2,60	2,80	2,95	6,30	7,30	9,00	13,45	65,00	61,00
19	243	258	1,29	0,71	2,35	2,65	2,50	2,35	6,15	7,45	11,15	12,15	53,00	64,00
20	225	225												
24	285	280	1,20	0,90	1,80	1,45	1,85	2,10	8,30	7,45	16,30	11,15	52,00	62,00
27	275	285	2,07	1,74	1,25	1,15	1,50	1,15	6,30	5,45	12,15	17,45	53,00	56,00
28		182	3,37	3,46	1,05	1,35	1,25	1,20						
34	277	313	1,01	0,81	1,05	1,00	1,70	1,00	5,30	6,00	5,45	7,30	83,00	72,00
35	175	274	1,86	1,57	1,60	1,25	1,80	1,65						
38	314	313	1,38	1,78	2,80	2,40	2,70	2,35	5,30	6,00	5,30	5,45	69,00	80,00
39			0,61	1,46	1,25	2,75	2,00	2,30	5,30	6,00	10,45	9,30	57,00	56,00
40	199	192	1,13	1,12	3,00	2,05	2,50	2,25	7,00	7,30	8,15	10,00	72,00	72,00
41	246	274	2,39	1,07	1,90	2,90	2,05	2,70	7,45	9,00	10,15	17,45	48,00	41,00
42	390	307	0,37	0,90	2,55	2,20	2,75	2,55	5,45	6,45	14,45	8,15	45,00	56,00
44	255	276	0,91	1,67	1,65	1,75	2,00	1,85	6,45	6,30	7,15	7,30	56,00	54,00
46	242	257	1,50	2,42	2,85	2,80	2,70	2,60	7,00	7,00	9,00	8,00	69,00	68,00
47	141	125	0,83	0,62	1,70	2,60	2,65	2,80	5,15	4,45	8,15	9,45	59,00	57,00
48	183		0,98	1,55	1,70	2,20	2,20	2,05	8,45	7,00	21,30	7,45	30,00	59,00
49	108	214	0,53	0,29	1,50	2,75	1,75	2,25	8,30	6,45	14,30	16,30	22,00	54,00
											k(10)	k(20)		

v = vor Belastung, n = nach Belastung, r = Reaktionszeit, k = Gerinnselbildungszeit, m_e = max.Schermodul

Tabelle 7: Einzelergebnisse der Gruppe I (Coronargesunde)

lfd. Nr.	Thrombozytenzahl x 10^3		Adhäsivitätsindex		Plättchen-Aggregation nicht rotiert		Plättchen-Aggregation rotiert		Thrombelastographie r		Thrombelastographie k		Thrombelastographie m_e	
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n
2	26o	268	1,12	1,17	2,8o	2,55	3,6o	3,7o	7,3o	6,3o	13,15	12,oo	53,oo	54,oo
3	27o	23o	o,82	o,82	2,95	2,85	3,oo	3,oo	7,oo	6,oo	11,oo	7,15	5o,oo	61,oo
4	27o	26o	1,8o	o,32	2,9o	3,oo	2,7o	2,9o	5,45	5,3o	8,45	8,oo	55,oo	55,oo
6	23o	28o			3,3o	3,3o	3,25	3,15						
8	24o	24o	1,96	1,74	3,oo	3,oo	2,95	3,oo	7,15	6,15	11,45	8,15	49,oo	69,oo
1o	375	35o	o,59	o,77	3,oo	3,oo	3,oo	3,oo	6,15	7,15	7,15	6,3o	73,oo	75,oo
14	475	496	1,26	o,62	2,85	3,oo	1,8o	2,9o						
3o	28o	33o	o,73	o,36	1,oo	1,15	1,15	1,25	5,oo	6,15	4,3o	5,oo	94,oo	82,oo
37	472	45o	o,44		2,95	3,7o			6,3o	6,3o	9,oo	11,15	65,oo	55,oo
45	258	232	1,53	1,46	1,95	1,85	2,45	1,85	7,15	4,3o	13,3o	5,3o	36,oo	75,oo
5o	2o5	2o4	1,2o	1,65	1,15	2,45	2,o5	1,9o	8,oo	8,15	6,3o	8,3o		
											k(1o)	k(2o)		

v = vor Belastung, n = nach Belastung

Tabelle 8: Einzelergebnisse der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz)

lfd. Nr.	Thrombozytenzahl x 10^3		Adhäsivitätsindex		Plättchen-Aggregation				Thrombelastographie					
					nicht rotiert		rotiert		r		k		m_e	
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n
7	210	340	1,30	1,17	2,55	2,50	2,25	2,90	7,00	7,00	9,15	8,30	68,00	62,00
9	235	265	0,59	0,58	2,15	2,70	2,25	2,80	6,30	6,30	7,30	7,15	75,00	73,00
11			1,53	1,75	2,70	2,90	1,75	1,70	8,10	8,15	10,30	13,15	54,00	56,00
13	315	330			1,80	2,55	2,10	2,70						
16	280	265	4,12	5,19	1,70	2,55	1,70	2,10	9,30	8,30	14,45	11,30	40,00	48,00
17	220	225	1,76	1,57	2,60	2,55	3,00	2,90						
21	281	294	0,52	0,59	2,50	2,15	2,40	2,50	5,45	3,30	7,30	8,30	64,00	62,00
22	280	278	1,15	1,23	2,25	2,45	2,45	2,45	5,15	6,15	10,30	7,00	54,00	69,00
23	235	210	1,34	1,01	1,75	1,25	2,00	1,80	6,00	6,30	9,45	10,00	69,00	70,00
25	275	285	0,75	0,50	1,20	2,05	2,35	2,25	6,15	7,00	5,00	7,45	89,00	72,00
26	200	220	1,58	0,76	1,75	1,25	1,30	1,35	7,00	7,30	8,15	8,30		
29	174	168	1,61	1,95	1,00	1,35	1,10	2,10	5,30	6,30	9,00	14,30	59,00	49,00
31	220	265	1,60	1,50	2,35	1,75	2,25	3,80	6,45	6,00	5,15	4,45		
32	303	311	2,97	2,49	1,15	1,45	1,70	1,20	7,30	6,00	10,00	5,45	59,00	82,00
33	294	280	2,37	2,13	1,10	1,15	3,00	3,30	5,00	5,15	5,15	4,45	79,00	72,00
36			1,26	1,18	1,15	1,95	1,50	1,65	6,45	7,15	6,45	8,30	72,00	65,00
43	238	237	0,45	0,68	1,70	1,40	2,25	3,15	7,00	7,15	8,15	10,15	57,00	57,00

v = vor Belastung, n = nach Belastung, r = Reaktionszeit, K = Gerinnselbidlungszeit, m_e = max. Schermodul

Tabelle 9: Einzelergebnisse der Gruppe III (ergometrisch nachgewiesene Coronarinsuffizienz)

lfd. Nr.	Riesen-formen		gr. Ausbr.-formen		kleine Ausbr.-formen		Übergangs-formen		Spinnen-formen		Rund-formen		
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	
1	o	o	o	o	71o	7o4	1o2	1oo	22o	74	68	122	
5	o	o	o	o	758	784	16o	138	82	78	o	o	
12	o	o	o	2	532	454	188	234	28o	3o2	o	8	
15	o	o	o	1o	5oo	712	196	1oo	28o	156	24	26	
18	o	o	o	o	624	654	114	136	254	2o8	8	2	
19	o	o	o	o	726	486	72	168	196	338	6	8	
24	o	o	o	o	568	412	142	2o8	29o	38o	o	o	Plättchen-
27	o	o	o	o	57o	66o	154	122	276	218	o	o	ausbreitung
34	o	o	o	o	588	648	128	92	284	26o	o	o	
35	o	o	o	14	582	41o	132	25o	284	326	2	o	Gruppe I
38	o	o	o	2	334	298	218	228	444	446	4	6	
39	o	o	6	o	622	6o6	15o	134	222	258	o	2	
4o	o	o	o	2	524	554	198	188	278	256	o	o	
41	o	o	o	o	478	33o	16o	322	362	348	o	o	
42	o	o	o	o	478	5o4	2oo	134	322	362	o	o	
44	o	o	8	6	612	57o	92	114	286	31o	2	o	
46	o	o	o	4	496	6o6	178	78	326	312	o	o	
47	56	o	78	4	462	572	14o	12o	264	3o4	o	o	
48	o	o	o	o	642	56o	112	168	244	272	2	o	
49	o	o	o	o	588	574	112	1o2	3oo	324	o	o	
	2,88 ±12,52	o	4,6 ±17,41	2,2 ±3,83	569,7 ±1oo,2	554,9 ±127,8	147,4 ± 4o,2	156,8 ± 63,6	274,7 ± 69,9	276,6 ±94,1	5,8 ±15,6	8,7 ±27,36	x ± s

Tabelle 1o: Einzelergebnisse der Plättchenausbreitung der Gruppe I (Coronargesunde)

lfd. Nr.	Riesen-formen		gr.Ausbr.-formen		kleine Ausbr.-formen		Übergangs-formen		Spinnen-formen		Rund-formen		
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	
2	o	o	o	o	586	676	252	186	162	118	o	2o	
3	o	o	o	o	736	64o	168	244	94	116	2	o	
4	o	o	o	o	642	7oo	274	2o8	84	92	o	o	
6	o	o	o	1o	634	564	36	48	196	264	134	114	
8	o	o	o	o	666	652	66	54	252	244	16	5o	Plättchen-ausbreitung
1o	o	o	o	o	6o8	646	1o6	122	19o	2o6	96	26	
14	o	o	4	3o	71o	672	8o	12o	196	174	1o	4	Gruppe II
3o	o	o	o	o	49o	558	178	132	332	31o	o	o	
37	o	o	2	1o	728	69o	134	1o6	132	194	4	o	
45	o	o	2	o	496	388	116	2oo	386	412	o	o	
5o	o	o	o	o	392	386	364	18o	244	434	o	o	
	o	o	o,73 ±1,35	4,55 ±9,34	6o8,o ±1o9,5	597,4 ±113,6	161,2 ± 99,7	145,4 ± 63,4	2o6,1 ± 93,3	233,o ±114,8	23,8 ±46,1	19,4 ±35,2	$\bar{x} \pm s$

Tabelle 11: Einzelergebnisse der Plättchenausbreitung der Gruppe II (Verdacht auf Coronarinsuffizienz)

lfd. Nr.	Riesen-formen		gr.Ausbr.-formen		kleine Ausbr.-formen		Übergangs-formen		Spinnen-formen		Rund-formen		
	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	v	n	
7	o	o	o	o	6o4	59o	92	218	3o4	18o	o	12	
9	o	o	o	o	7o8	532	44	23o	196	23o	52	8	
11	o	o	o	8	62o	584	144	216	234	188	2	4	
13	o	o	2	36	634	63o	96	192	26o	14o	8	2	
16	o	o	1o	56	6oo	634	168	152	148	116	74	42	
17	o	o	o	o	6o8	646	142	152	242	2oo	8	2	
21	o	o	2	o	476	4o8	164	146	354	446	4	o	Plättchen-
22	o	o	o	o	532	55o	136	216	328	232	4	2	ausbrei-
23	o	o	o	o	556	516	212	13o	232	354	o	o	tung
25	o	o	o	o	632	578	124	144	244	278	o	o	Gruppe
26	o	o	o	o	56o	534	136	148	3o4	318	o	o	III
29	o	o	o	o	764	766	74	64	162	17o	o	o	
31	o	o	4	2	568	546	162	146	266	3o6	o	o	
32	o	o	o	o	62o	616	1o4	98	276	286	o	o	
33	o	o	o	o	628	628	114	1o2	256	268	2	2	
36	o	o	o	o	724	752	1o8	114	164	134	4	o	
43	o	o	o	o	4o4	4o6	134	118	462	476	o	o	
	o	o	1,o6 ±2,56	6,o ±15,5	6o2,2 ±86,8	583,2 ±96,1	126,7 ±39,6	152,1 ±47,8	26o,7 ±77,4	254,2 ±1o3,7	9,29 ±2o,76	4,35 ±1o,2	x ± s

Tabelle 12: Einzelergebnisse der Plättchenausbreitung der Gruppe III (ergometrisch nachgewiesene Coronarinsuffizienz)

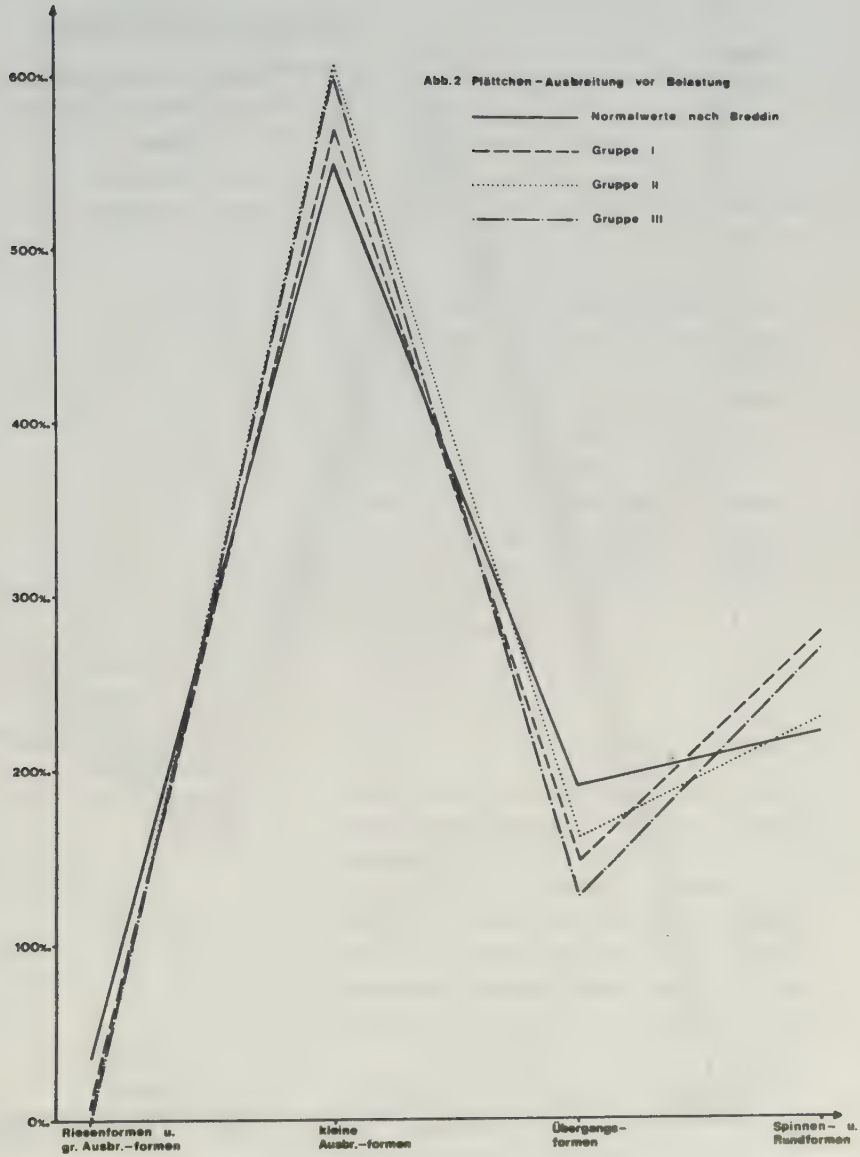
Abb. 2 Plättchen – Ausbreitung vor Belastung
Normalwerte nach Breddin
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
600%
500%
400%
300%
200%
100%
0%
Riesenformen u. gr. Ausbr.–formen
kleine Ausbr.–formen
Übergangs–formen
Spinnen– u. Randformen

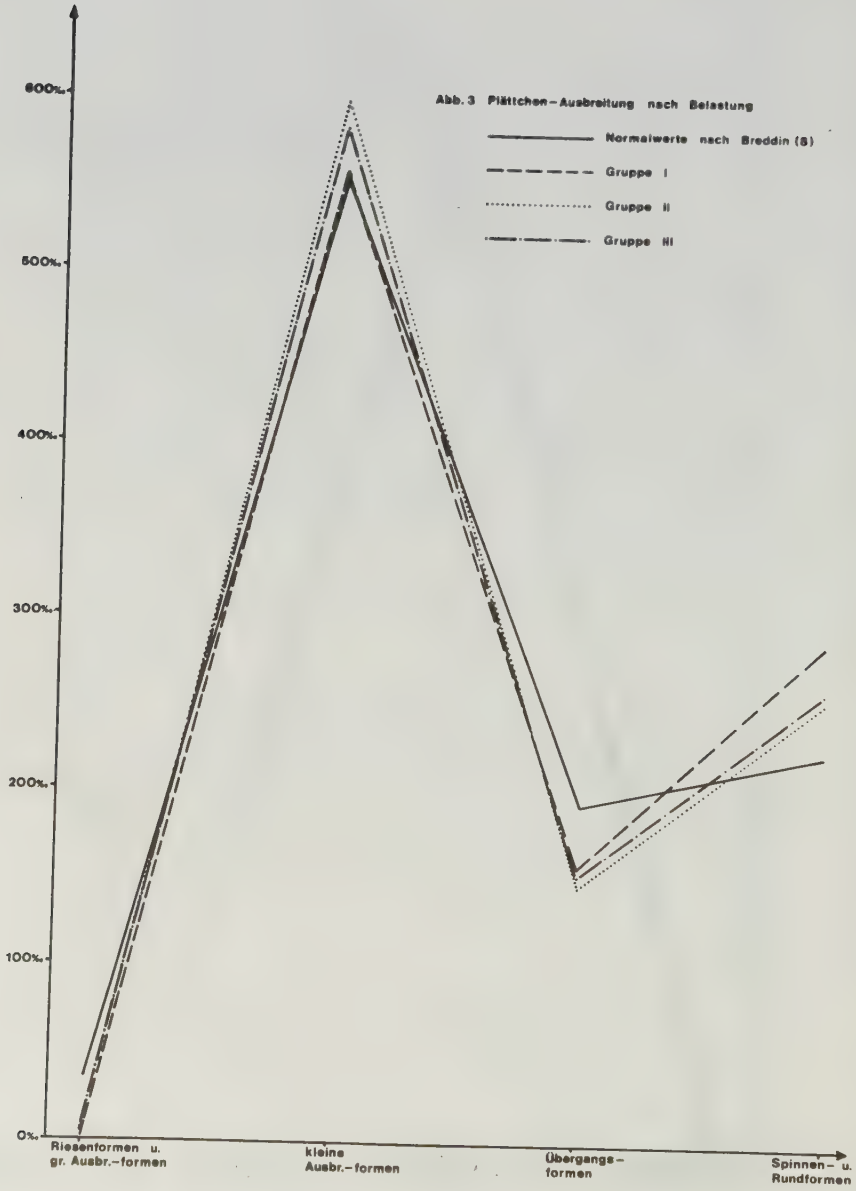
Abb. 3 Plättchen-Ausbreitung nach Belastung
Normalwerte nach Breddin (S)
Gruppe I
Gruppe II
Gruppe III
600%
500%
400%
300%
200%
100%
0%
Riesenformen u. gr. Ausbr.-formen
kleine Ausbr.-formen
Übergangs-formen
Spinnen- u. Rundformen

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1) Albertini, A.: Nochmals zur Pathogenese der Coronarsklerose. Helv. Med. Acta 11:233-239, 1944

2) Ambrose, J.A., Aledort, L. M.: Human model for the study of abnormal platelet function in atherosclerotic heart disease. A m. J. Cardiol., 38:667-668, 1976

3) Aster, R.H.: Platelet kinetics in: Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Rundles, W.R.: Hematology. McGraw-Hill Book Company 1977, New York - St. Louis - San Francisco - Auckland - Bogotá - Düsseldorf - Johannesburg - London - Madrid - Mexico - Montreal - New Delhi - Panama - Paris - Sao Paulo - Singapore - Sydney - Tokyo - Toronto, S. 121o-122o

4) Bartel, A.G., Behar, V.S., Peter, R.H., Orgain, E.S., Kong, Y.: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. Circulation, 49:348-356, 1974

5) Begemann, H.: Praktische Hämatologie (Differentialdiagnose, Therapie, Methodik), 7. Überarbeitete und erweiterte Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977

6) Benditt, E.P., Benditt, J.M.: Evidence for a Monoclonal Origin of Human Artherosclerotic Plaques. Proc.Nat. Acad.Sci.,6:1753-1756, 1973

7) Brecher, G., Cronkite, E.P.: Morphology and enumeration of the human blood platelets. J.Appl.Physiol., 3:365-377, 195o

8) Breddin, K.: Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten. K.F. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1968

9) Breddin, K.: Zur Messung der Thrombozyten-Adhäsivität. Thromb.Diath.haemorrh.,12:269-281,1964

1o) Breddin, K., Bauke, J.: Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten. Blut, 11:144-164, 1965

11) Breddin, K., Bürck, K.H.: Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten an silikonisierten Glasflächen. Thromb.Diath.haemorrh., 9:525-545,1963

12) Breddin, K., Dorndorf, W., Loew, D., Marx, R.: Acetylsalicylic Acid in Cerebral Ischemia and Coronary Heart Disease. IV.-Colfarit-Symposion 1977 (3o. 9. - 1. 1o.), Berlin F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1978

13) Breddin, K., Grosse, D.: Moderne Thromboseprophylaxe - Aggregationshemmer - niedrig dosiertes Heparin - Wirkung vasoaktiver Pharmaka. 9. Angiologisches Symposion Kitzbühel. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1976

14) Chaudhuri, S.: Platelet adhesiveness in the assessment of ischaemic heart disease. Thrombosis Research, 6:2o9-214, 1975

15) Davies, J.W., Phillips, Ph.E., Yue, K.T.N., Lewis, H.D., Hartman, Ch.R.: Platelet Aggregation. JAMA, 239:732-734, 1978

16) Deutsch, E., Geyer, G.: Laboratoriumsdiagnostik. Verlag Brüder Hartmann, Berlin,1975

17) Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage, 2. Nachdruck 1973 Geigy Pharmazeutika, Wehr (Baden).

18) Duguid, J.B.: Pathogenesis of atherosclerosis. Lancet, 2:925-927, 1949

19) Duguid, J.B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. J.Pathol.Bacteriol., 58:2o7-212,1946

2o) Englhardt, A.: Risikofaktoren kardiovasculärer Erkrankungen. Dtsch.Med.Wschr., 99:841-847, 1974

21) Feissly, R.: Phase microscopy and the enumeration of blood platelets. In: Blood platelets. Henry Ford Hosp. Intern. Symp., Little Brown and Co., Boston, 1961

22) Finkel, A., Cumming, G.R.: Effects of exercise in the cold on blood clotting and Platelets. J.Appl.Physiol., 2o:423-424, 1965

23) Fredrickson, D.S.: Atherosclerosis and Other Forms of Arteriosclerosis. In: Harrison, T.R.: Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Company 1974, New York - St.Louis - San Francisco

24) Glusa, E.: Die Bedeutung der Plättchenfunktion für die Erkennung der Thrombosebereitschaft. Folia Haematol., Leipzig, 1o2:212-219, 1975

25) Haerem, J.W.: Platelet aggregates and mural microthrombi in the early stages of acute, fatal coronary disease. Thrombosis Research, 5:243-249, 1974

26) Haerem, J.W.: Platelet Aggregates in intramyocardial vessels of patients dying suddenly and unexspectedly of coronary artery disease. Atherosclerosis, 15:199-213, 1972

27) Hartert, H.: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. Klin.Wschr., 26:577-583, 1948

28) Hartert, H.: Klinische Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie. Die Thrombozytopathien. Dtsch.Arch.Klin.Med., 199:293, 1952

29) Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G., Gerlach, U.: Die unspezifische Mesenchymreaktion. Zur Pathogenese der reaktiven Mesenchymreaktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968

3o) Havel, R.J.: Disorders of Lipid Metabolism. In: Beeson, P.B., McDermott, W., Wyngaarden, J.B.: Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, 1975, S. 2oo2-2o11

31) Hiemeyer, V., Rasche, H., Diehl, K.: Hämorrhagische Diathesen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972

32) Horlick, L.: Platelet adhesiveness in normal persons and subjects with atherosclerosis. Am.J.Cardiol., 8:459-469, 1961

33) Jacobi, E.: Pathophysiologie der Thrombozytenadhäsivität. Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart - Wien, 1979

34) Jacobi, E., Dümke, H.O.: Thromboseprophylaxe mit Aggregationshemmern? Inn.Med., 3:431-441, 1976

35) Julian, D.G.: Disorders of the coronary arteries. In: Beeson et al.: Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, 1979, S.1223-1242

36) Kaltenbach, M.: Der Aussagewert von Belastungsprüfungen. Internist, 16:152-159, 1975

37) Kaltenbach, M.: Die Belastungsuntersuchung von Herzkranken. Kardiologische Diagnostik in der Studienreihe Boehringer, Mannheim. Mannheimer Morgen Großdruckerei und Verlag GmbH, Mannheim, und Großbuchbinderei Hollmann KG, Darmstadt, 1974

38) Kaltenbach, M., Klepzig, H.: Das EKG während Belastung und seine Bedeutung für die Erkennung der Coronarinsuffizienz. Z.Kreisl.Forsch., 52:486-497, 1963

39) Keeney, C.E., Laramie, D.W.: Effect of Exercise on Blood Coagulation. Circulation Research, 1o:691-695,1962

4o) Kesseler, K., Egli, H., Wacholder, K.: Über die Einwirkung körperlicher Arbeit auf die Blutgerinnung. Klin.Wschr., 35:1o88-1o89, 1957

41) Killip, Th.: Coronary Artery Disease. In: Beeson et al.: Textbook of Medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, 1975

42) Kleihauer, E.: Hämatologie (Physiologie, Pathologie, Klinik).
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg-New York, 1978

43) Klepzig, H., Kaltenbach, M.: Erkennung und Begutachtung der Coronarsklerose.
Z.Ärzt.Fortbild., 9:677-686, 1962

44) Kloppenburg, M.: Gerinnung und Fibrinolyse bei Coronargesunden und Coronarpatienten nach standardisierter Ergometerbelastung.
Inaugural-Dissertation, Würzburg 1977

45) Leutner, R.: Ischämische Herzkrankheiten rücken weiter vor.
Ärztl. Praxis, 16, 1975

46) Martin, C.M., McConahey, D.R.: Maximal Treadmill Exercise Electrocardiography.
Circulation, 46:956-962, 1972

47) Martin, M., Kokossulis, P.: Die Thrombozytenadhäsivität im Nativblut Arteriosklerosekranker.
Med.Welt, 23:411-416, 1972

48) Marx, R.: Arteriosklerose und Thrombozytenaggregation.
Münch.Med.Wschr., 119:1413-1414,1977

49) McDonald, L.: The Appraisal of Ischaemic heart disease as a Thrombophilic Disorder.
Bibl.Card.Fasc., 13:25-36, 1963

5o) Mc.Donald, L.: Blood coagulation in patients with ischaemic heart disease and normal subjects. Brit.Heart J., 19:584, 1957 (Scientific Communication)

51) McDonald, L., Edgill, M.: Change in coagulability of the blood during various phases of ischaemic heart disease. Lancet, 1:1115-1118, 1959

52) McDonald, L., Edgill, M.: Coagulability in the blood in ischaemic heart disease. Lancet, 2:457-46o, 1957

53) Mehta, P., Mehta, J.: Platelet aggregation ratio in myocardial infarction. Blut, 37:51, 1978

54) Mörl, H.: Der "stumme" Myocardinfarkt. Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1975

55) Moore, S.: Platelet Aggregation Secondary to Coronary Obstruction. Circulation, 53:66-69, 1976 (Suppl. 1)

56) Murakami, M., Matsuda, T., Nishio, T., Hiramaru, M., Manmi, S., Takase, M.: Changes in Platelet Adhesiveness, Blood Coagulation and Fibrinolysis Before and After the Development of Myocardial Infarction.

Investigation in 3 Cases.
Jap.Heart J., 11:45o-459, 197o

57) Murphy, E.A., Mustard, J.F.: Coagulation tests and Platelet Economy in Atherosclerotic and Control Subjects.
Circulation, 25:114-125, 1962

58) Mustard, J.F., Murphy, E.A., Rowsell, H.C., Downie, H.G.: Platelets and Atherosclerosis.
J.Atheroscler.Res., 4:1-28, 1964

59) Niederer, W., Schebelle, K., Petenyi, M., Bachmann, K.: Aussagekraft des Belastungs-EKG im Vergleich mit der Coronarangiographie.
Münch.Med.Wschr., 17:721-724, 1975

6o) Oberdorfer, A.: Quantitative Lipoproteinelektrophorese, LDL/HDL-Quotient. Rundschrift des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München, 3o. 7. 198o

61) O`Brien, J.R.: Platelet Adhesion and Aggregation.
Brit.Med.J., 3:35o, 1972

62) O`Brien, J.R., Heywood, J.B., Heady, J.A.: The Quantitation of Platelet Aggregation Induced by Four Compounds: A Study in Relation to Myocardial Infarction.
Thromb.Diath.haemorrh., 16:752-769, 1966

63) Oversohl, K., So, C.S.: Frühzeitige Arteriosklerose bei erhöhter Thrombozytenaggregation. Münch.Med.Wschr., 119:1415-1418, 1977

64) Oversohl, K., So, C.S., Theiss, W., Seidl, K.F.: Thrombozytenfunktionsstörungen bei Herzerkrankungen. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 83:1178-118o, 1977

65) Pfleiderer, Th., Kommerell, B.: Über die Veränderung der Thrombozytenadhäsivität nach körperlicher Belastung. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 7o:22o-223, 1964

66) Pickering, G.: Pathogenesis of Myocardial and Cerebral Infarction: Nodular Arteriosclerosis. Brit.Med.J., 1:517-528, 1964

67) Poliwoda, H.: Zur Bestimmung der Adhäsivität und Aggregationsneigung von Blutplättchen. Dtsch.Med.Wschr., 98:164-167, 1973

68) Prazich, J.A., Rapaport, S.I., Samples, J.R., Engler, R.: Platelet Aggregate Ratios - Standardization of Technique and Test Results in Patients with Myocardial Ischemia and Patients with Cerebrovascular Disease. Thrombos.Haemostas. (Stuttg.), 38:597-6o5, 1977

69) Prentice, C.R.M., Hassanein, A.A., McNicol, G.P., Douglas, A.S.: Studies on blood coagulation, fibrinolysis and platelet function following exercise in normal and splenectomized people. Brit.J.Haemat., 23:541-552, 1972

7o) Rokitansky, C.v.: Handbuch der pathologischen Anatomie. Verlag Braumüller und Seidel, Wien 1841

71) Roskamm, H., Samek, L.: Die Beziehung zwischen Coronarangiogramm und Belastungs-EKG. Dtsch.Med.Wschr., 1oo:2538-2542, 1975

72) Ross, R.S.: Ischemic Heart Disease. In: Harrison, T.R.: Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill Book Company, New York, 1974

73) Salky, N., Dugdale, M.: Platelet Abnormalities in Ischaemic Heart Disease. Am.J.Cardiol., 32:612-617, 1973

74) Sandritter, W., Beneke, G.: Allgemeine Pathologie (Lehrbuch für Studierende und Ärzte). F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1974

75) Scharrer, I., Pander, U., Kirchmaier, C., Rüfer, A., Maas, C.: Untersuchungen über das Verhalten von Faktor VIII-assoziiertem Antigen,

Plättchenretention und Thrombozytenaggregation bei Patienten mit Gefäßerkrankungen.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med., 84:1373-1375, 1978

76) Scheele, K., Müller, K.-M., Böhm, B., Westphal, G.: Morphologische Funktionsstudien an Thrombozyten während und nach dosierter Ergometerbelastung in verschiedenen Altersstufen.
Dtsch.Med.Wschr., 99:252-255, 1974

77) Sherry, S. (Chairman), Anturano-Reinfarkt-Studiengruppe: Sulfinpyrazon zur Verhinderung des plötzlichen Herztodes nach Myocardinfarkt.
Münch.Med.Wschr., 122:517-524, 198o

78) Sinapius, D.: Beziehungen zwischen Coronarthrombosen und Myocardinfarkten.
Dtsch.Med.Wschr., 97:443-448, 1972

79) Sinapius, D.: Thrombogenese in Arterien.
Med.Welt, 27:1225- 1227, 1976

8o) Sjögren, A., Böttiger, L.E., Biörck, G., Paasikivi, J., Carlson.L.A.: Platelet adhesiveness in patients with ischaemic heart disease.
Acta med.scand., 189:555-559, 1971

81) Spaet, T.H., Gaynor, E.,

Stemerman, M.B.: Thrombosis, atherosclerosis and endothelium. Am.Heart H., 87:661-668, 1974

82) Stauch, M.: Angina pectoris als Symptom der coronaren Herzkrankheit. Heinrich Mack Nachf., Illertissen, 1977

83) Steele, P.P., Weily, H.S., Davies, H., Genton, E.: Platelet Function Studies in Coronary Artery Disease. Circulation, 48:1194-12oo, 1973

84) Thomas, L.: Labor und Diagnose. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn, 1978, S. 146-148

85) Tschirdewahn, B., Walter, P.: Coronargefäßerkrankungen. In: Vossschulte, K., Lasch, H.G., Heinrich, F.: Innere Medizin und Chirurgie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1979, S. 82-1o4

86) Tschopp, Th.B., Zucker, M.B.: Platelet function tests in disease. Ann.Rev.Med., 24:1-18, 1973

87) Weiss, H.J.: Platelet physiology and abnormlities of platelet function (two parts). New Engl.J.Med., 293:531-541 und 58o-588, 1975

88) Williams, W.J., Beutler, E., Erslev, A.J., Rundles, R.W.: Hematology. McGraw-Hill Book Company, 1977. New York - St. Louis - San Francisco

89) Winckelmann, G., Meyer, G., Roskamm, H.: Der Einfluß körperlicher Belastung auf Blutgerinnung und Fibrinolyse bei untrainierten Personen und Hochleistungssportlern. Klin.Wschr., 13:712-716, 1968

90) Yamazaki, H., Takahashi, T., Sano, T.: Hypercoagulability of Platelets in Thromboembolic Disorders. Thromb.Diath.haemorrh., 34:94-105, 1975

91) Zöller, H., Dietz, A., Kloppenburg, M.: Coronare Herzkrankheit, standardisierte Ergometerbelastung und hämostatische Funktion. Med.Klin., 73:96-100, 1978

92) Zöller, H., Gross, W.: Zeitgemäße Diagnostik thrombozytärer Funktionsstörungen. Münch.Med.Wschr., 114:1922-1926, 1972

93) Zucker, M.B.: Platelet function. In: Williams et al.: Hematology. McGraw-Hill Book Company, New York - St. Louis - San Francisco, S. 1200-1209, 1977

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. Franke für die Arbeitsmöglichkeit an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Zöller für die Überlassung des Themas und seine geduldige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Dr. med. A. Dietz danke ich für seine Unterstützung bei den ergometrischen Untersuchungen.

Frau Dr. rer. nat. I. Haubitz bin ich dankbar für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Fräulein S. Cirulis danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

LEBENSLAUF

Am 27. Januar 1949 wurde ich als Sohn des Dr. med. Hans Albert Müller und seiner Frau Edith, geb. Lange, in Elmshorn geboren. In Hamburg besuchte ich nach 4 Volksschuljahren die Gelehrtenschule des Johanneums und legte dort am 1o. Januar 1969 die Reifeprüfung ab. Im Sommer-Semester 1969 begann ich das medizinische Studium an der Universität Hamburg und bestand im April 197o die naturwissenschaftliche sowie im Frühjahr 1972 die ärztliche Vorprüfung. Nach dem Wechsel an die Universität Würzburg schloß ich dann mein Studium im Sommer-Semester 1975 mit der ärztlichen Prüfung ab. Ab November 1975 absolvierte ich 4 chirurgische Medizinal-Assistentenmonate am Städt. Krankenhaus Schweinfurt sowie ab Juni 1976 eine sechsmonatige MA-Zeit auf der Inneren Abteilung des Julius-Spitals in Würzburg. Hieran schlossen sich 2 Monate MA-Zeit und 11 Monate Assistentenzeit am Pathologischen Institut der Universität Würzburg an. Ab März 1978 leistete ich meinen Wehrdienst ab, zunächst als Truppenarzt, dann zusätzlich als Staffelchef einer Luftwaffen-Sanitätsstaffel. Nach meiner Verpflichtung als Zeitsoldat und insgesamt 2 1/2 Jahren Truppenarzttätigkeit bin ich seit 1. Sept. 198o am Bundeswehrkrankenhaus Ulm in der Facharztausbildung für Augenheilkunde.

Reinhard Müller-Leinsach